

24 Dec

CT/JP03/07609
REC 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

28.08.03

REC'D 19 SEP 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 6月17日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-175423
[ST. 10/C]: [JP2002-175423]

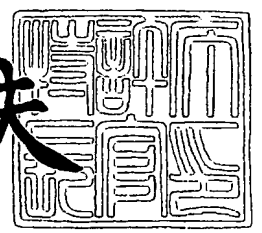
出 願 人
Applicant(s): 森 厚夫

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 DA-03319

【提出日】 平成14年 6月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61F 7/12

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県宇都宮市鶴田町 2 8 1 0 - 9 レジデンス T O Y
O U K E 鶴田 2 0 3

【氏名】 森 厚夫

【特許出願人】

【識別番号】 596147736

【氏名又は名称】 森 厚夫

【代理人】

【識別番号】 100066692

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅村 皓

【選任した代理人】

【識別番号】 100072040

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅村 肇

【選任した代理人】

【識別番号】 100088926

【弁理士】

【氏名又は名称】 長沼 暉夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100102897

【弁理士】

【氏名又は名称】 池田 幸弘

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 002901

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 熱冷却媒体を循環させるための内腔を有し外部との交通孔を有せず熱伝導率の高い材料からなるカテーテルであって、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置され脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテル。

【請求項 2】 熱冷却媒体として冷却水または冷却ガスを循環させるための請求項 1 のカテーテル。

【請求項 3】 U字型の形状を有する請求項 1 または 2 のカテーテル。

【請求項 4】 熱冷却媒体を蓄えるためのリザーバー、熱冷却媒体を送るためのポンプ、熱冷却媒体冷却用熱交換器および請求項 1 から 3 のいずれかのカテーテルからなるデバイスであって、これらが熱冷却媒体が循環するためのパイプ状の管によって直列関係に連結配置された経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却デバイス。

【請求項 5】 熱伝導率の高い材料からなり、吸熱部、断熱部および放熱部から構成されるカテーテルであって、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置され、その吸熱部から熱を吸収し断熱部を経て放熱部より熱を放散することにより脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、脊髄を持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテルおよび該カテーテルを用いた経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却デバイスに関する。更に詳細には、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置されて用いられるカテーテルであってその内腔に熱冷却媒体を循環させて脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテルおよび

該カテーテルを用いた経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却デバイスに関する。更には、熱伝導率の高い材料からなり、吸熱部、断熱部および放熱部から構成されるカテーテルであって、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置され、熱冷却媒体を循環させることなく、その吸熱部から熱を吸収し断熱部を経て放熱部より熱を放散することにより脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテルに関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

対麻痺は、胸腹部大動脈瘤手術の際、脊髄の栄養血管である脊髄根動脈の血行障害により、手術症例の 5 - 2 0 % に発生すると考えられている深刻な合併症である。常温で胸部大動脈を遮断した場合、約 1 時間で脊髄神経の不可逆的な障害が起こると考えられている (Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg 1993; 17: 357-70)。しかし、手術中に多数の肋間動脈のなかから、脊髄根動脈を特定することは非常に困難であり、その再建に時間を要することも多い。

手術中、人工心肺で中心冷却し全身を低体温にすることが脊髄保護に有用であることは、過去の臨床および実験で検証されている (Kouchoukos NT, Wareing T H, Izumoto H, et al. Elective hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for spinal protection during operations on the thoracoabdominal aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 659-64)。しかし、全身を低体温にすることによる凝固異常や長時間の体外循環のため呼吸器障害を惹起するなどのデメリットもある。現在、胸腹部大動脈瘤手術に伴う対麻痺の発生については、完全に回避できる方法がないのが現状である。

【 0 0 0 3 】

今までに報告された脊髄の局所冷却法としては、クモ膜下腔 (脊髄腔内) に、冷却水を注入する注入用のカテーテルと冷却水をドレナージする排液用のカテーテルの 2 本を別々に挿入して脊髄を灌流しながら局所冷却する方法が報告されて

いる (Paul A, Spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 1244-6)。しかし、この方法では冷却水のドレナージが悪くなると、髄腔内圧が上昇しすぎるため脳ヘルニアなど重大な合併症をおこす危険性があり、臨床的には適応が困難であった。Harvard大学のCambriaらは、胸腹部大動脈瘤手術に経皮的にカテーテルを挿入し、そこから冷却水を硬膜外腔に持続的に注入し、一回の手術中に約1400mlの生理的食塩水をドレナージなしに注入して冷却水をドレナージせずそのまま自然に拡散することにまかせる方法を報告している (Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, et al. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg 1997;25:234-43; Cambria RP, Davison JK. Regional Hypothermia for Prevention of Spinal Cord Ischemia complications after thoracoabdominal aortic surgery: Experience with epidural cooling. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol 10 No1 (Jan.), 1998:pp61-65)。しかし、この方法では注入された冷却水のため、髄腔内圧が過剰に上昇をきたし注入後、髄腔内圧が通常髄腔圧の約2倍になるとされており、脳ヘルニアや灌注圧の低下による虚血障害などの危険性があるため他施設ではあまり採用されていない。また、実験的には、bolusで冷却水を硬膜外腔に注入する方法が報告されているが、この方法では持続的に長時間脊髄を冷却することは困難である。この2つの方法とも、手術室内での脊髄冷却用に開発されたものであり、髄腔内圧が過剰に上昇しないように髄腔内圧と髄腔温をモニターしながら、冷却水を硬膜外腔に持続的に注入する必要がある、管理が大変であり、硬膜外腔に注入できる量にも限度があるため、集中治療室や一般病棟で長時間、持続的に連続して冷却することには向いていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に一切液体を注入しないで脊髄髄腔内圧を上昇させることなく安全に脊髄を選択的かつ持続的に冷却して、脊髄を虚血障害などの危険性から回避でき、胸部大動脈瘤手術の術後発生

する対麻痺などを抑えることができ、また、長期間に亘って脊髄の選択的かつ持続的冷却が可能であり管理も簡単である、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に適用して脊髄を持続的に冷却するためのカテーテルおよびそれに用いた脊髄を選択的かつ持続的に冷却するためのデバイスを提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、熱冷却媒体を循環させるための内腔を有し外部との交通孔を有せず熱伝導率の高い材料からなるカテーテルであって、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置され脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテルである。

更に本発明は、熱冷却媒体を蓄えるためのリザーバー、熱冷却媒体を送るためのポンプ、熱冷却媒体冷却用熱交換器および上記カテーテルからなるデバイスであって、これらが熱冷却媒体が循環するためのパイプ状の管によって直列関係に連結配置された経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却デバイスである。

更に本発明は、熱伝導率の高い材料からなり、吸熱部、断熱部および放熱部から構成されるカテーテルであって、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置され、その吸熱部から熱を吸収し断熱部を経て放熱部より熱を放散することにより脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテルである。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明の経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテルおよびそれを用いたデバイスは、硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に外部とは全く交通孔を持たないカテーテルを経皮的に留置してこのカテーテルに冷却水などの熱冷却媒体を循環させ脊髄から熱を奪うことにより脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却しようというものである。また、本発明は、吸熱部、断熱部および放熱部から構成されるカテーテルを硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に留置して、冷却水などの熱冷却媒体を循環させることなく、その吸熱部から熱を吸収し断熱部を経て放

熱部より熱を放散することにより、脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却しようものである。

以下に、本発明の熱冷却媒体を循環させて脊髄を冷却するカテーテルおよびそれを用いたデバイス、並びに熱冷却媒体を循環させることなく脊髄を冷却するカテーテルについて詳細に説明する。

【0007】

先ず、本発明の熱冷却媒体を循環させて脊髄を冷却するカテーテルおよびそれを用いたデバイスについて説明する。

本発明の熱冷却媒体を循環させて脊髄を冷却するカテーテルは、通常体外から椎弓切除あるいは穿刺針をつかった硬膜外腔またはクモ膜下腔穿刺、あるいはこの二つの組み合わせによって経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に挿入させる。硬膜外腔は、通常厚さが1から2mm、幅が7-9mm程度の狭い腔であるが、硬膜、黄靱帯という滑らかな繊維性結合組織で囲まれているため、カテーテルが挿入できるのである。また、クモ膜下の場合には、第2腰椎以下の空間に挿入できる。本発明のカテーテルは、基本的に熱伝導率の高い材料、例えば、ステンレス、チタン、アルミニウム、金、銀、銅などの金属で作られた細い管であり、熱冷却媒体となる、例えば蒸留水などの液体あるいは二酸化炭素などのガスが循環できるような内腔を持っていなければならない。通常、その内径は0.5から0.8mm程度であり、外径は0.8から1.2mm程度である。そして、カテーテルの両端は、回路を形成出来るようにパイプ状の管と接続できる接続部を持っている。カテーテルは、1または2個所の椎弓切除あるいは穿刺部位から硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に挿入される。1個所の場合は、カテーテルは折り返されたU字型を形成しているのが好ましく、U字型に折り返された頂点から挿入されることになる。2個所の場合は、入り口と出口が別に成る形であり、その間がジグザグに折り返されていてよい。また、2組のカテーテルを並列に並べて硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に挿入して留置してもよい。

図1に本発明のU字型のカテーテルが硬膜外腔内に挿入されて留置されている時の状態が示されている。図2の上にはクモ膜下腔内に挿入されたU字型のカテーテル、中央には入口と出口が別々になるように硬膜外腔内に挿入されたカテー

テル、下には入口と出口が別々になるように硬膜外腔内に挿入されたジグザクに折り返されたカテーテルが示されている。図3の上には入口と出口が1個所で硬膜外腔内に挿入されたジグザクに折り返されたカテーテル、中央には入口と出口が1個所で横にジグザクに折り返されたカテーテル、下には2組のカテーテルが並列に並べて硬膜外腔内に挿入されたカテーテルが示されている。

【0008】

本発明のカテーテルには、外部と通じるような交通孔は全く空いていない。従って、硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に冷却水などを注入するためのカテーテルではなく、硬膜に接したカテーテルの表面から、またはクモ膜下腔内のカテーテルの表面から熱を吸収することにより、硬膜越しにあるいは直接脊髓表面を冷却するのである。カテーテルは細いため、内腔にただ留置されているだけでは、すぐに脊髓と同じ温度になってしまうが、本発明のカテーテルは、その内腔に熱冷却媒体が循環されるため常に低温に保つことができ、従って脊髓を持続的に低温に保ち保護することが可能となるのである。更に本発明のカテーテルは熱伝導率の高い材料から作られているため、カテーテルそのものの熱伝導による体外への放熱効果も期待でき、脊髓を効率よく持続的に冷却できるのである。もし、ポリウレタンやシリコンなどの熱伝導率の低い素材からつくられたカテーテルでは、脊髓から効率良く熱を吸収することは出来ない。

本発明のカテーテルのひとつの変形として、おり返されたU字型などのカテーテルの間に、熱伝導率の高い材料、例えば金箔、銀箔、アルミ箔などから作られた膜を張ったカテーテルでもよい。更には硬膜の反対側に相当する部分に断熱膜を張ったカテーテルでもよい。このような断熱膜を付けたカテーテルは、カテーテルと硬膜または脊髓膜との接触面積が増加するため脊髓をより効率的に冷却することができる。また、冷却できる薄い半導体、例えばペルチェ素子などをU字型のカテーテルの間にはり、冷却効率を上げることも可能である。

【0009】

本発明の経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下外腔内適用用脊髓冷却デバイスは、上記した本発明のカテーテルを含む4つのユニットとそれらの間をむすぶパイプ状の管からなる。図1に示すように、4つのユニットは、熱冷却媒体を蓄えるた

めのリザーバー、液体、ガスなどの熱冷却媒体を送るためのポンプ、熱冷却媒体冷却用熱交換器、および上記したカテーテルであり、この4つが直列関係に配置される。それらの間を結ぶパイプ状の管と4つのユニットの中を、熱冷却媒体となる、例えば蒸留水などの液体あるいは例えば二酸化炭素などのガスが、循環することにより、硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に留置されたカテーテルの表面を通して、脊髄から熱が奪われ、持続的な脊髄の局所冷却が実現されるのである。

各々のユニットについて、次に順に説明する。まず、リザーバーには、熱冷却媒体となる、例えば蒸留水などの液体あるいは例えば二酸化炭素などのガスが、一定量蓄えられる。これは、回路の中を循環する媒体を一定量蓄えておくことにより、時間経過に伴う流量の変動にある程度対応出来るようにしておくためである。また、万一、回路にリークができた場合でも、循環型にしてあるため、リザーバーに蓄えられた媒体以上には媒体がリークする心配がなく、一種の安全装置の役目も果たしている。

【0010】

次に、液体またはガスなどの熱冷却媒体を送るためのポンプであるが、これは、熱冷却媒体となる液体あるいはガスなどを送り出し、回路内を循環させる装置である。カテーテルは、通常、細径であるため、ポンプは高圧に耐えられるもの、例えばシリンジポンプ、高圧ローラーポンプなどが好ましい。また、熱冷却媒体がガスであれば、高圧ポンプのようなものにおきかえることも出来る。ポンプの流量としては、例えば、熱冷却媒体が蒸留水の場合には20-30ml/min程度になる。

冷却用熱交換器は、このユニットを熱冷却媒体が通過する間に、その媒体を低温にする装置である。例えば、金属のらせん状の回路の外側を砕いた氷で冷却する冷却器などが例として挙げられる。このほかにも、例えばペルチェ素子などの半導体、冷却ガスを用いたものなど冷却できれば如何なるものであってもよい。

以上に説明した、4つのユニット、即ちリザーバー、ポンプ、冷却用熱交換器およびカテーテルからなるデバイス内に熱冷却媒体が循環することにより、硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に冷却水などを一切注入することなく、従って髄腔内圧を上昇させることなく、脊髄を局所的に持続的に長時間に亘って連続して冷却

することが可能となるのである。

【0011】

次に、熱冷却媒体を循環させることなく脊髄を冷却するカテーテルについて説明する。

本発明の熱冷却媒体を循環させることなく脊髄を冷却するカテーテルは、熱伝導率の高い材料からなり、吸熱部、断熱部および放熱部から構成され、経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置され、その吸熱部から熱を吸収し断熱部を経て放熱部より熱を放散することにより脊髄を選択的かつ持続的に局所冷却するものである。

このようなカテーテルを脊髄に適用した場合の例を図4に示した。

このようなカテーテルの形状については、上記した熱冷却媒体を循環させるカテーテルと同様でよいが、例えば、その全体的な形状は、パイプ状、棒状、板状のものが好ましい。パイプ状および棒状の場合には、通常、外径は0.5-2.0mmで、長さは10-50cm程度が好ましく、板状の場合には、通常、厚さが0.1-2.0mm、幅2-8mm、長さ3-30cm程度が好ましい。

本発明のカテーテルは、図4にも示したように、吸熱部、断熱部および放熱部から構成される。吸熱部は硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に挿入され、留置されて、硬膜越しあるいは直接脊髄に接して、脊髄の熱を吸収する部分である。吸熱部の形状は、カテーテルの形状に依存し、通常、パイプ状、棒状、板状である。吸熱部は熱伝導率の高い材料からなり、このような材料としては、例えば、金、銀、銅、アルミニウム合金、チタンなどが好ましく挙げられる。吸熱部が板状の場合、脊髄に面する反対側の面だけは、脊髄以外の組織から熱が逃げないように断熱加工してあることが望ましい。その理由は、脊髄以外の周囲の組織と無駄な熱交換をしないようにするためである。断熱加工するための材料は、具体的には、例えば、シリコン、ポリウレタン、ゴムなどが挙げられる。

断熱部は脊髄とは接していないカテーテルの中間の部分であり、中心部は熱伝導率の高い材料、例えば、金、銀、銅、アルミニウム合金、チタンなどで作られているのが好ましい。形状については、吸熱部と同様であるが、その長さは吸熱部と放熱部との距離に依存する。断熱部は接する組織と無駄な熱交換をしないよ

うに、中心部を包むようにその外側は断熱加工が施されているのが望ましい。断熱加工するための材料は、具体的には、例えば、シリコン、ポリウレタン、ゴムなどが好ましく挙げられる。断熱部は、吸熱部と放熱部の温度格差に依存して、吸熱部から放熱部に熱を輸送する部分である。

【0012】

放熱部は、カテーテルの吸熱部から伝導してきた熱を強制的に放散する部分であり表面積を大きくしてあるものが好ましい。例えば、図4に示したように、放熱部を板状とし、この板状の片方の面を断熱加工されていない放熱面とするのが好ましい。このような板状の放熱部の例えば放熱面などを氷や冷却ガスで冷却する冷却装置で冷却してもよいし、熱交換器に接続して冷却してもよく、あるいは空気を強く吹き付けることで強制空冷してもよい。また、ペルチェ素子などの冷却面を有する冷却装置により強制的にその面を冷却してもよい。放熱部は、図4に示すように体外または皮下に置くことができる。放熱部の大きさや形に特に制限はないが、例えば、 $5 \times 5 \text{ cm}$ から $10 \times 10 \text{ cm}$ ぐらいの正方形が好ましい。皮下に置かれる場合は、なるべく真皮直下に放熱面がくるように移植され、体外に置かれた氷、冷却ガス、ペルチェ素子などによる冷却装置の冷却面と真皮をはさんで、皮下の冷却面から、体外に置かれた、氷や冷却ガスなどによる冷却装置に向かって熱が放散される。この場合、皮膚を通して、カテーテルが体外に出ていないため、感染などの危険が軽減されるという長所がある。皮下に置かれる場合、真皮と反対側の面については、周囲の組織と無駄な熱交換をしないように、やはり断熱加工されているのが好ましい。断熱加工のための材料は、具体的には、例えば、シリコン、ポリウレタン、ゴムなどが好ましく挙げられる。

以上に述べたように、本発明のカテーテルでは、脊髄から吸熱部で吸収された熱が、断熱部を通して体外または皮下の放熱部に伝導し、そこから、冷却装置あるいは熱交換器により、または周囲の空気などにより、その熱が持続的に奪われることにより、結果として、脊髄が持続的かつ選択的に冷却できるのである。また、硬膜外腔またはクモ膜下腔には冷却水などはまったく注入しないので、髄腔内圧を上昇させる心配もないのである。

このようなカテーテルは、熱冷却媒体をその内腔に循環させるカテーテルと同

様に、通常、体外から椎弓切除あるいは穿刺針をつかった硬膜外腔またはクモ膜下腔穿刺、あるいはこの二つの組み合わせによって経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に挿入させ留置させて、脊髄を冷却することができる。

【0013】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

実施例 1

本発明のカテーテルおよびデバイスを用いた脊髄の冷却およびその効果

ブタ生存モデルに本発明のデバイスを適用して本発明のデバイスの脊髄保護効果を調べた。即ち、遮断鉗子で30分間ブタ生存モデルの下行大動脈を遮断した状態で本発明のデバイスを用いてカテーテルを硬膜外腔内に留置して蒸留水をカテーテル内に循環させて、脊髄を局所冷却し、ブタ生存モデルに対する本発明のデバイスの脊髄保護効果を神経学的スコアにより評価した。実験中、Somatosensory evoked potential (SSEP)の経時的変化をモニターし、本発明のデバイスの脊髄保護効果を評価した。SSEPは脊髄誘発電位と呼ばれる電気生理学的な脊髄神経の検査であり、具体的には、刺激用SSEP電極による刺激が、脊髄の感覚神経により中枢側（大脳の方）に伝わったものを導出用SSEP電極で拾い出して、脊髄の感覚神経の機能を見る検査である。

【0014】

1. 実験方法

実験動物としては、体重30kg前後のブタを用いた。ケタミン15mg/kg筋注後、marginal ear veinに静脈ラインを確保した。気管切開を行い、気管チューブを挿入後、レスピレーターにて調節呼吸とした。麻酔の維持は、笑気、ハロセンで麻酔深度を調節した。右腋窩動脈に動脈ラインを確保し、心電図を持続的にモニターした。温度センサーにより直腸温をモニターした。

ブタを側臥位の体位にして、背部を剃毛した。第3腰椎および第7胸椎の高さで、laminectomyを行い、図1に示す本発明のデバイスの局所冷却用のカテーテルを穿刺針を使った硬膜外穿刺によって経皮的に硬膜外腔内に挿入した。また硬

膜外腔留置用の刺激用および導出用 S S E P 電極を挿入した。S S E P の波形が、再現性をもって検出できることを確認後、体位を仰臥位にした。正中線にて開腹後、横隔膜の大動脈裂孔部に孔をあけ、胸部下行大動脈をテーピングした。

60 分間、本発明の局所冷却用のカテーテルに蒸留水を循環させ、脊髄を冷却したのちヘパリン 5 ml 静注後、胸部下行大動脈を左鎖骨下動脈の遠位において血管鉗子で遮断した。

S S E P を測定しながら、30 分間、胸部下行大動脈を左鎖骨下動脈の遠位で遮断し、脊髄を虚血状態にして、変化を測定した。遮断解除後、胸郭を二層に閉胸した。

冷却用のカテーテルおよび S S E P 電極を抜去後、創を閉じ、麻酔から覚醒した後、気管チューブを抜去し、術後 48 時間まで下肢の神経学的 status を Tarlov score に従って評価した。

同様の実験を、本発明のデバイスの局所冷却用のカテーテルに蒸留水を循環させずに、脊髄を虚血状態にして S S E P および神経学的 status を評価した。

次いでペントバルビタールおよび K C l 溶液の大量静注により、ブタを安楽死させた。

【0015】

2. 実験結果

1) 大動脈遮断下における本発明のデバイスの与える S S E P の変化と効果

まず、laminectomy 部位から硬膜外留置用の S S E P 電極を刺激用および導出用ともおくことにより、すべての動物で再現性の高い安定した S S E P を検出することができた。

本発明のデバイスで、脊髄局所冷却を行った実験群では、7 例 4 例で S S E P の遮断 30 分後でも波高の変化はおこらなかった。3 例で、胸部下行大動脈と腹部大動脈の遮断後 20 から 25 分後に S S E P の波高の減少が始まったが、遮断 30 分後でも波高の消失はおこらなかった。大動脈遮断解除後の S S E P の amplitude は、遮断前と比較して、 $89 \pm 7\%$ の回復を示した。大動脈を遮断しない状態で PCEC で pre-cooling した 20 分間には、S S E P には、有意な amplitude の変化は認められなかった。

硬膜外腔に留置した本発明の局所冷却用のカテーテルに蒸留水を循環させなかった対照群では、7例中、全例で胸部下行大動脈と腹部大動脈の遮断後、10分後ぐらいから波高の減少や二相化などの変化が起こり、15分から20分後にSSEPが消失した。対照群では、大動脈遮断解除後のSSEPのamplitudeは、遮断前と比較して、 $55 \pm 6\%$ の回復にとどまった。

【0016】

2) 脊髄虚血侵襲後の神経学的statusの評価

実験動物であるブタの手術後の神経学的所見を、Tarlovのスコアを用いて下肢の運動機能を評価した。結果を表1に示した。

【0017】

【表1】

	本発明のデバイスによる実験群 (n=7)			対照群 (n=7)		
	12時間後	24時間後	48時間後	12時間後	24時間後	478時間後
Tarlov 5	5	7	7	0	0	0
4	2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	1
1	0	0	0	3	2	2
0	0	0	0	4	4	4

【0018】

Tarlovのスコアは、5が完全回復を示し、0が完全対麻痺を示し、その間を段階的に評価するための確立された下肢の運動機能の評価法である。表1の結果から明らかな通り、本発明のデバイスで脊髄局所冷却を行った実験群では、7例中、5例が完全回復（Tarlov score 5）、2例はTarlov score 4の回復を示した。カテーテルに蒸留水を循環させなかった対照群では、7例中、4例で完全対麻痺（Tarlov score 0）、2例で不完全対麻痺（Tarlov score 1）となった。統計学的に本発明デバイスによる実験群では、対照群より有意に良好な神経学的スコアが得られた（ $p < 0.05$ ）。従って、本発明のデバイスの脊髄虚血障害に対する保護効果が証明された。

【0019】

3) 本発明のデバイスによる脊髄冷却効果

本発明のデバイスにより脊髄を冷却した時の、脊髄外腔温度、直腸温度および鼻咽頭温度の経時的変化を図5のグラフに示した。図5のグラフから判るように、本発明のデバイスによる冷却で、約10分間経過後に脊髄外腔温度だけが約5℃低下した。これに対して、直腸温度および鼻咽頭温度は変化しなかった。次に、大動脈遮断により脊髄への血流量が低下するために脊髄温度は直腸温度と比較した7℃低下した。この間も、直腸温度および鼻咽頭温度は変化しなかった。次に大動脈の遮断解除により脊髄外腔温度は約2℃上昇し、冷却中止後、約5分で脊髄外腔温度は直腸温度および鼻咽頭温度と同じ温度になった。これらの結果から、本発明のデバイスにより、脊髄が選択的に冷却されることが証明された。

【0020】

4) 本発明のデバイスによる脊髄髄腔内圧の変動

本発明のデバイスで脊髄冷却期間中の脊髄髄腔内圧、脈拍、収縮期血圧および拡張期血圧の経時的変化を図6に示した。図6のグラフから判るように、本発明のデバイスは硬膜外腔には一切冷却水が注入されないため、冷却しても脊髄髄腔内圧は全く変化しなかった。また、胸部下行大動脈の遮断により収縮期血圧および拡張期血圧は上昇し、脈拍数はやや低下した。大動脈の遮断の解除により収縮期血圧および拡張期血圧は元に戻った。

【0021】

3. 考察

上記した実験で次の2点が明らかになった。

第一は、本発明のデバイスによる脊髄冷却効果により、ブタにおいて、30分間の下行大動脈遮断による対麻痺を回避できたことで、生存モデルで本発明のデバイスが脊髄保護効果を持つことが証明された。表1に示したように、対照群では、7例中、6例で対麻痺あるいは不全麻痺であったのに対し、本発明のデバイスで冷却した実験群では、全例麻酔覚醒後の自力による起立が可能であった。このことは、本発明のデバイスによる脊髄冷却が、臨床において胸腹部大動脈瘤手術に合併する対麻痺を回避する手段として、有望であることを示している。即ち

、他の臓器は常温に維持したままで脊髄だけを選択的に冷却し、大動脈遮断中、より多くの肋間動脈を人工血管に吻合し再建する時間を確保できると期待される。

SSEPの変化は大動脈を遮断した状態でさらに増し、体温より7℃低い30.5℃まで脊髄を冷却できることが証明できた。この結果は、以下のように説明される。即ち、通常の状態、本発明のデバイスによる脊髄冷却を実行した場合、脊髄組織温は、血液により上昇させられる方向に、冷却カテーテルにより下降させられる方向に動かされると考えられる。大動脈を遮断した状態では、脊髄組織に対する血流が減少し、組織温を上昇させる力が減少したため冷却カテーテルによる冷却効果が遮断時のほうが上がったと推測される。脊髄をより低温にすることで神経細胞の代謝はさらに抑制され、より強力な保護効果が期待できるはずである。臨床的には、他の臓器は常温に維持したままで大動脈遮断中、より多くの肋間動脈を人工血管に吻合し再建する時間を確保できると期待される。

【0022】

第二は、対照群では、大動脈遮断により、SSEPの波高の減少と消失、解除後の不完全な回復を示したのに対し、本発明のデバイスによる脊髄冷却群では、硬膜外電極刺激—硬膜外電極導出によるSSEPは消失せず、30分の遮断解除後殆ど完全に回復するという点である。まず、興味深いのは、大動脈遮断をする前の本発明のデバイスによる脊髄冷却だけでは、SSEPの変化はあまり起こらないという点である。これは、臨床では、脊髄根動脈の再建が十分か判断するために、冷却中もSSEPを使えることも意味しているため、都合が良いとも言える。

また、冷却している場合、大動脈を遮断しても、約20分間は、SSEPが変化しないという結果は、大変興味深い。この結果はおそらく、次のように説明できるであろう。すなわち、大動脈を遮断によって、脊髄への酸素およびエネルギーの供給は減少したが、一方、局所冷却により脊髄の代謝が抑制され、脊髄組織の酸素およびエネルギーの需要も抑制されたため、バランスがとれ代謝不全がないためと考えられ得る。つまり、moderate hypothermiaの環境下では、SSEPは脊髄の組織血流量をしめす指標というより、むしろ代謝のバランスシートを示

す指標として、使用できると考えられる。

上記した実験で、最も重要な問題である本発明のデバイスによる脊髄冷却が実際に虚血による障害から脊髄を保護できることが証明できた。SS EPを硬膜外電極刺激—硬膜外電極導出にすることで、きわめて感度の高い、信頼性と再現力をもつ指標とすることができた。また、生存モデルを用いて、神経学的にも保護作用をもつことが証明できた。

【0023】

【発明の効果】

以上に詳細に説明した通り、本発明のカテーテルおよびデバイスは、次のような長所を備えている。

まず、第一に、なにより、他の硬膜外冷却法と最も異なる点は、硬膜外またはクモ膜下腔内に一切、液体を注入しないため、長時間冷却を続けても脊髄髄腔内圧を上昇させることがなく、安全に冷却することができる。

第二に、手術室の外においても、時間的な制約なしに、また全身温度を変化させることなく、持続的に、選択的に脊髄を冷却できるカテーテルおよびデバイスであるという点である。硬膜外腔内またはクモ膜下腔内に一切液体を注入しないため、冷却を続けても脊髄髄腔内圧を上昇させることがなく、熱冷却媒体を回路内で循環させるだけで、理論的には何日でも何週間でも冷却を継続することが可能となった。

第三に、脊髄温度をコントロールすることが可能であるということである。いわゆる、全身の低体温療法が脳に対する外傷に有効であることは、すでに知られているが、そのときに、低温から常温に体温を復帰させる“再加温”のときに、脳障害を防ぐときに重要と考えられている。本発明の熱冷却媒体をその内腔に循環させるカテーテルおよびそれを用いたデバイスは、熱交換器による冷却の割合を変化させること、もうひとつは、循環させる熱冷却媒体の流量を変化させることで脊髄の冷却の程度を変化させることが可能であり、急激ではなく、ゆっくりと再加温できるメリットが存在する。また、熱冷却媒体を循環させないカテーテルの場合も、カテーテルの放熱部に接する冷却装置、熱交換器を調節することにより、あるいは周囲の空気の温度を調節することにより、脊髄の冷却の程度を変

化させることができる。

第四に、非常にアクセスが簡単で、管理が楽であるという点である。緊急を要する場合でも、硬膜外腔またはクモ膜下腔への穿刺針による穿刺からでも、また、限局椎弓切除からでも冷却用のカテーテルを挿入することが可能であり、あとは循環冷却ユニットに接続するだけで、あるいは冷却装置、熱交換機等に接続するだけで自動的に持続的に脊髄の温度をコントロールしながら冷却できるのである。

上記した動物実験で大動脈遮断中に本発明のカテーテルおよびデバイスが脊髄保護効果をもつ有効性が証明できた。本発明のカテーテルおよびデバイスによる脊髄保護は、臨床でも胸部大動脈瘤手術における対麻痺予防を含む脊髄疾患の治療に貢献できる。また、脊髄外傷による脊髄損傷、脊髄の圧迫や狭窄による障害、腫瘍による障害、脊髄の変性疾患（具体的には、筋萎縮性側索硬化症（ALS）など）にも効果を持つ可能性が期待される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、本発明の熱冷却媒体をその内腔に循環させるカテーテルおよびそれを含む本発明のデバイスを示す図である。

【図 2】

図 2 は、本発明の熱冷却媒体をその内腔に循環させる各種のカテーテルを示す図である。

【図 3】

図 3 は、本発明の熱冷却媒体をその内腔に循環させる各種のカテーテルを示す図である。

【図 4】

図 4 は、本発明の熱冷却媒体を循環させないカテーテルを示す図である。

【図 5】

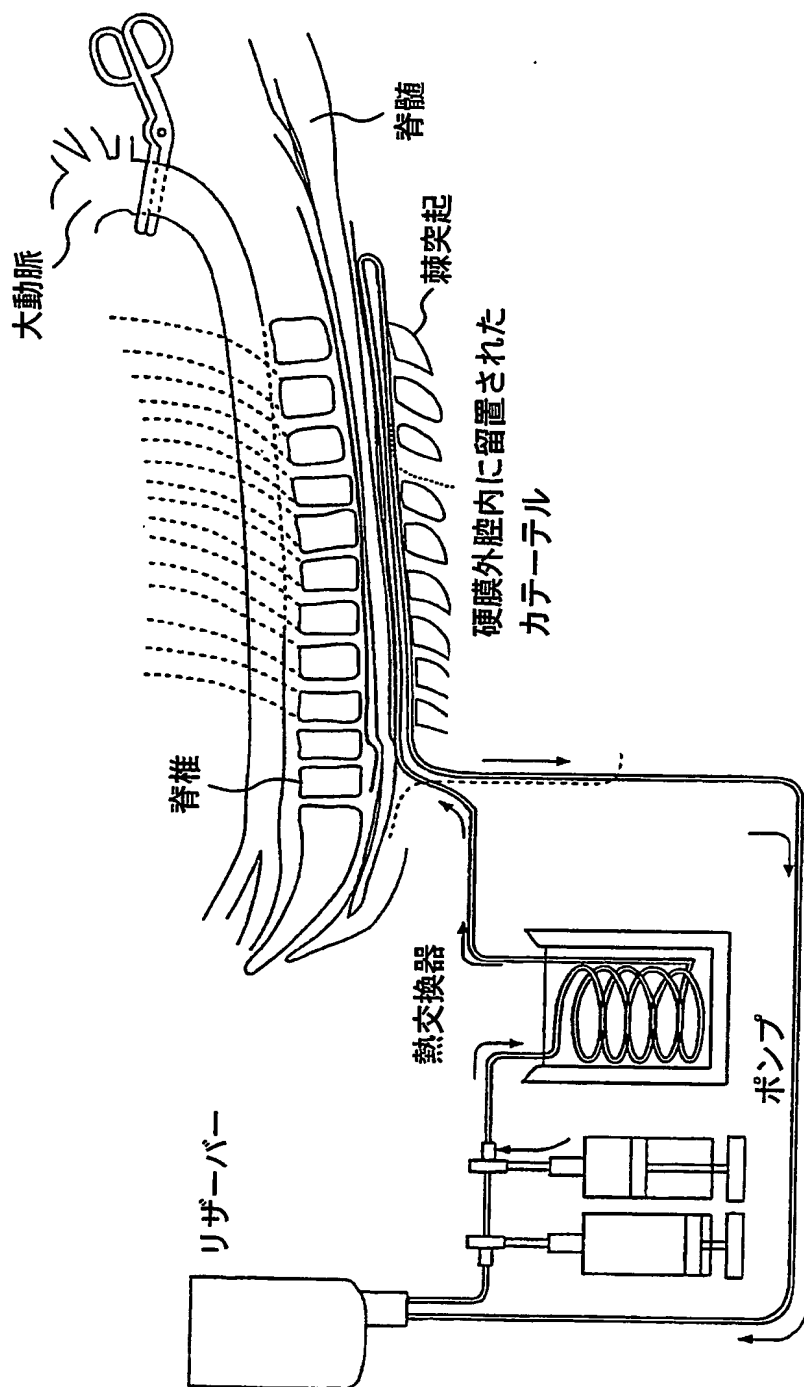
図 5 は、本発明の熱冷却媒体をその内腔に循環させる各種のカテーテルを含むデバイスによる脊髄冷却効果を示すグラフである。

【図 6】

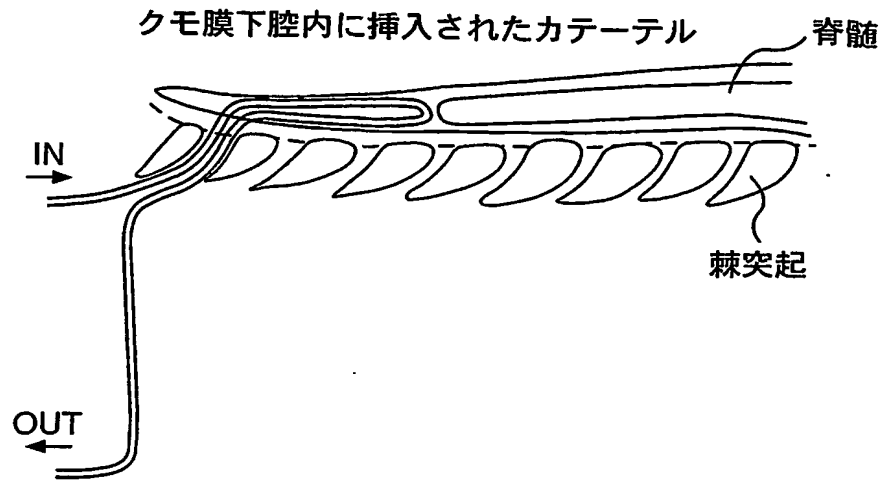
図6は、本発明の熱冷却媒体をその内腔に循環させる各種のカテーテルを含むデバイスによる髄腔内圧の変動を示すグラフである。

【書類名】 図面

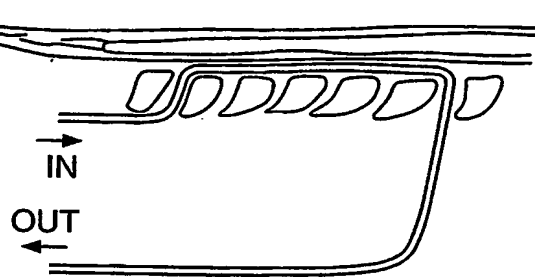
【図 1】



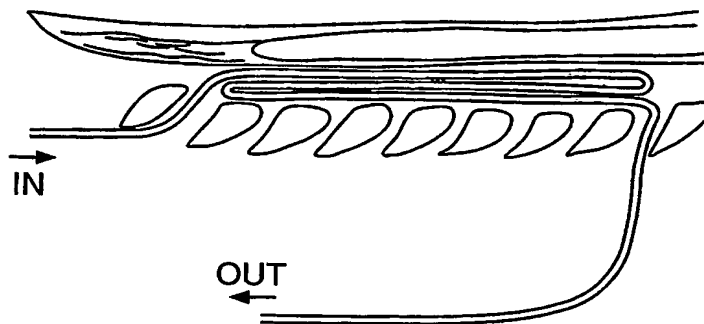
【図 2】



入口と出口が別々になるように硬膜外腔内に挿入されたカテーテル

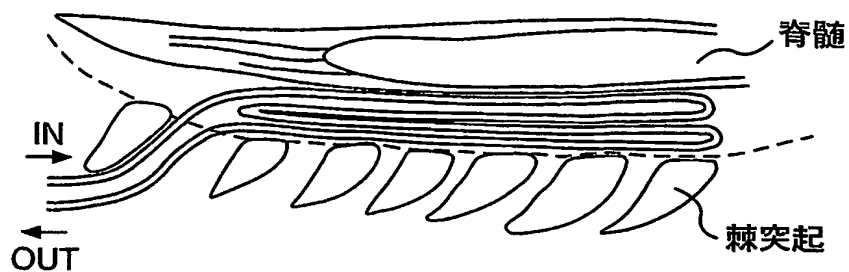


入口と出口が別々になるように硬膜外腔内に挿入されたジグザグに折り返されたカテーテル

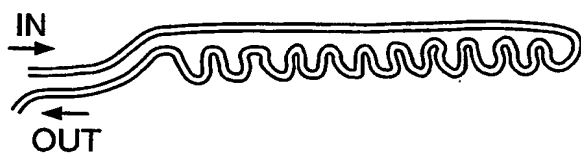


【図3】

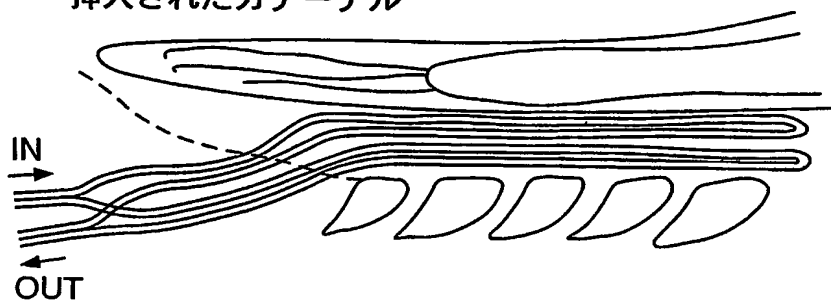
入口と出口とが1個所で硬膜外腔内に挿入された
ジグザグに折り返されたカテーテル



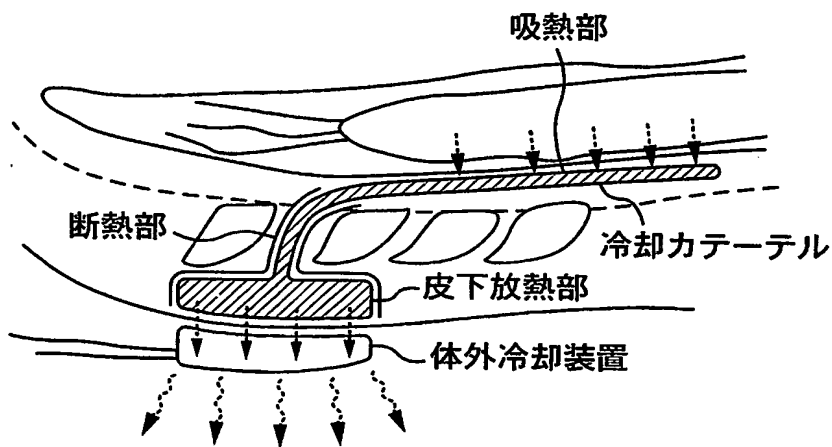
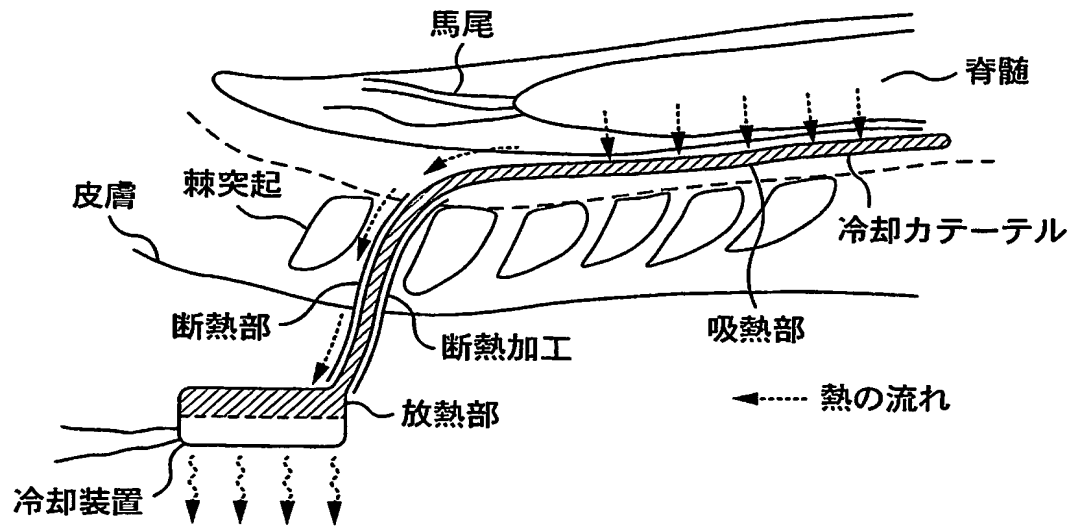
入口と出口とが1個所で横にジグザグに
折り返されたカテーテル



2組のカテーテルが並列に並べて硬膜外腔内に
挿入されたカテーテル

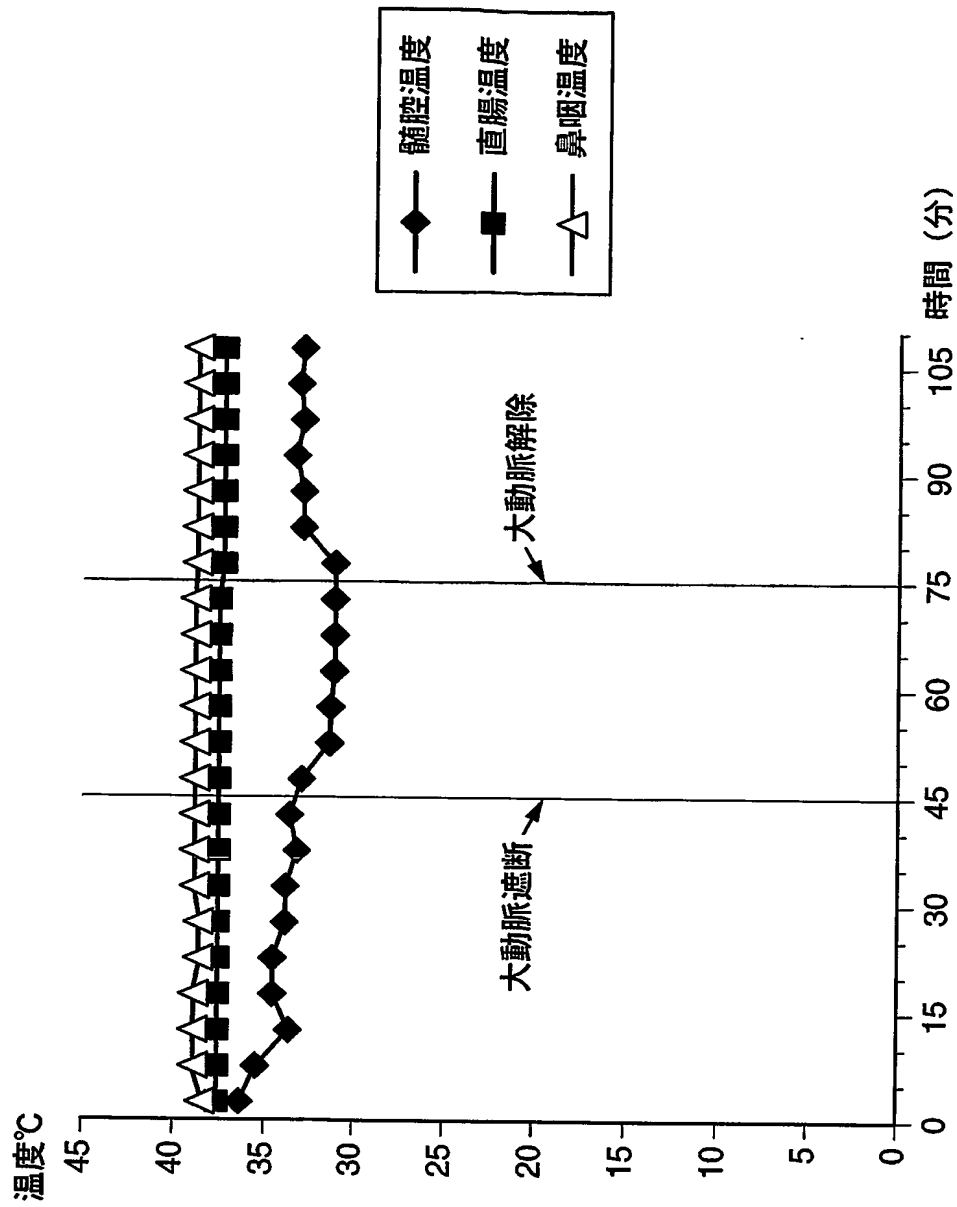


【図 4】



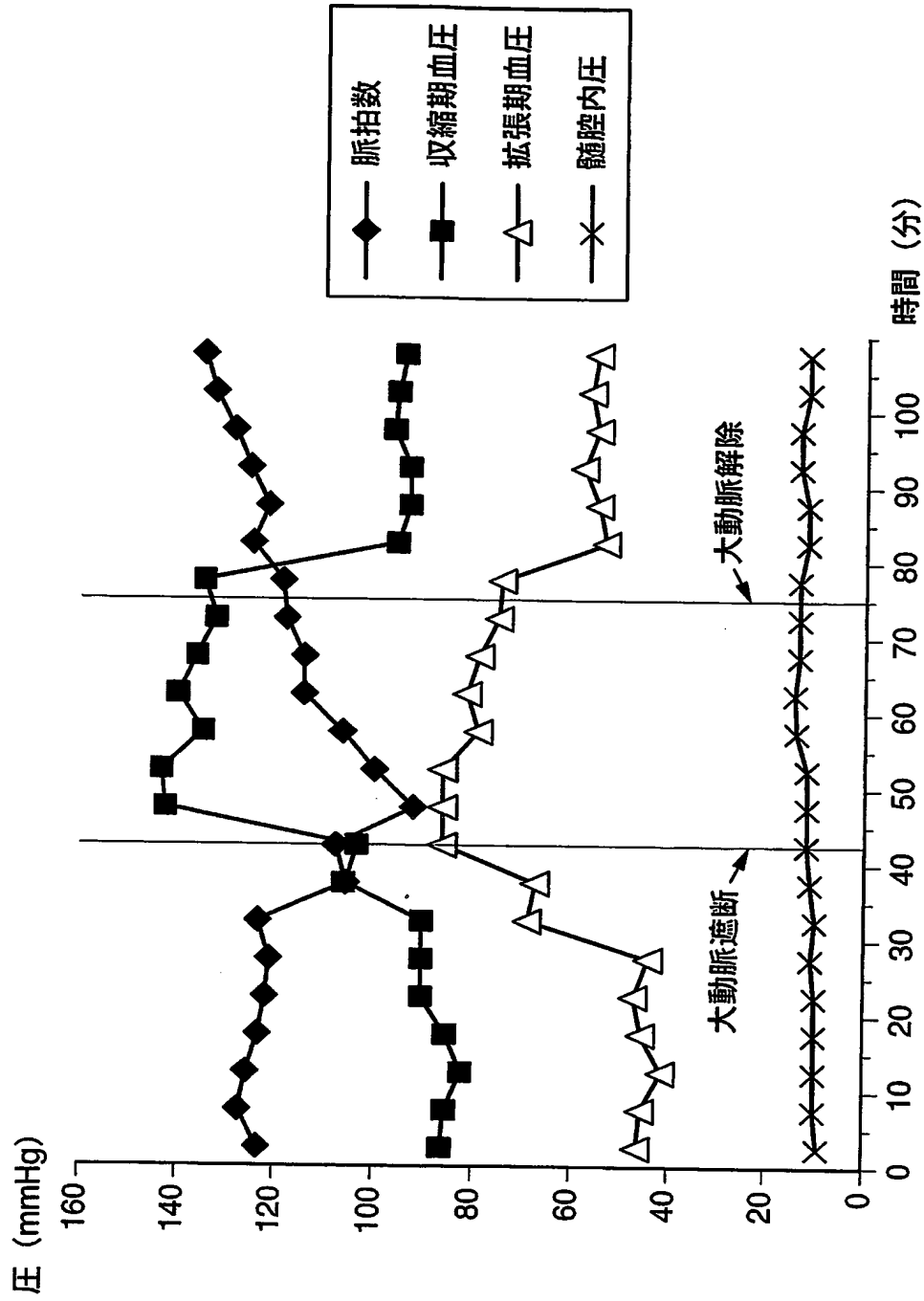
【図 5】

本発明のデバイスによる脊髄冷却効果



【図6】

本発明のデバイスによる髄腔内圧の変動



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 脊髄を持続的に局所冷却するための経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却カテーテルおよび該カテーテルを用いた経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却デバイスを提供すること目的とする。

【解決手段】 経皮的に硬膜外腔内またはクモ膜下腔内へ挿入されて留置されて用いられる外部との交通孔を有しないカテーテルであってその内腔に熱冷却媒体を循環させて脊髄を冷却するカテーテルを用いた経皮的硬膜外腔内またはクモ膜下腔内適用用脊髄冷却デバイスにより、あるいは吸熱部、断熱部および放熱部から構成されるカテーテルを用いて、その吸熱部から熱を吸収し断熱部を経て放熱部より熱を放散することにより、脊髄髄腔内圧を変動させることなく脊髄を選択的にそして持続的に且つ簡便な管理下で冷却することができ、胸部大動脈瘤手術における対麻痺予防を含む脊髄疾患の治療に貢献できる。

【選択図】 なし

特願 2002-175423

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[596147736]

1. 変更年月日

1996年10月14日

[変更理由]

新規登録

住 所

栃木県宇都宮市鶴田町2810-9 レジデンスTOYOUK
E鶴田203

氏 名

森 厚夫

2. 変更年月日

2003年 6月 3日

[変更理由]

住所変更

住 所

埼玉県熊谷市末広2-29 熊谷公舎401号

氏 名

森 厚夫